ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
РЕПЛАГАЛ

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Реплагал
Международное непатентованное название: агалсидаза альфа
Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл концентрата содержит:
активное вещество: агалсидаза альфа 1 мг;
вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат, полисорбат-20, натрия хлорид, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Описание

Прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: ферментное средство

Код АТХ: A16AB03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Болезнь Фабри относится к группе Х-сцепленных рецессивных лизосомных болезней накопления, развивающихся в результате недостаточности лизосомной альфа-галактозидазы А. Агалсидаза альфа катализирует гидролиз гликосфинголипидов (глоботриаосилцерамида, который так же обозначается как Gb3), отщепляя терминальные остатки галактозы от молекулы. Дефицит фермента приводит к нарушению обмена гликосфинголипидов, которые накапливаются в стенках сосудов и тканях многих органов, вызывая нарушение их структуры и функции. Заместительная терапия агалсидазой альфа приводит к уменьшению накопления Gb3 во многих клетках, в том числе эндотелиальных и паренхиматозных клетках.

Агалсидаза альфа производится на линии клеток человека. Профиль гликозилирования, аналогичный естественному профилю фермента, позволяет агалсидазе альфа специфически связываться с маннозо-6-фосфатными рецепторами на поверхности клеток-мишеней.

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры существенно не отличаются у мужчин и женщин. Периоды полувыведения агалсидазы альфа из кровотока мужчин после внутривенного, однократного введения в дозе 0.2 мг/кг составили 108 ± 17 минут, у женщин 89 ± 28 минут, объем распределения – примерно 17% от веса тела пациентов обоего пола. Учитывая схожесть фармакокинетических свойств агалсидазы альфа у больных обоего пола, распределение в основных тканях и органах также сопоставимо у мужчин и женщин. У детей (в возрасте 7-18 лет) Реплагал, введенный в дозе 0.2 мг/кг, выводится из кровотока быстрее, чем у взрослых пациентов. Среднее значение клиренса Реплагала у детей в возрасте 7-11 лет, у подростков в возрасте 12-18 лет и взрослых больных составило 4.2 мл/мин/кг, 3.1 мл/мин/кг и 2.3 мл/мин/кг, соответственно. Спустя 6 месяцев применения Реплагала фармакокинетические параметры изменились - явно повысился клиренс. Эти изменения связаны с выработкой антител к агалсидазе альфа, определяемых в низком титре. Клинической значимости для безопасности и эффективности Реплагала это не имело.

Период полувыведения препарата из тканей превышает 24 часа, и примерно 10% от введенной дозы поглощается печенью.

Агалсидаза альфа метаболизируется посредством пептидного гидролиза, поэтому, маловероятно, что данное лекарственное средство будет взаимодействовать с другими препаратами.

Почечная элиминация незначительная, следовательно, нарушенная функция почек не влияет на фармакокинетические параметры препарата.

Нарушенная функция печени не оказывает существенного влияния на фармакокинетику агалсидазы альфа, принимая во внимание особенности ее метаболизма (пептидный гидролиз).

Показания к применению

Реплагал показан для длительной ферментозаместительной терапии пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Фабри (дефицит альфа-галактозидазы А).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному компоненту или любому из вспомогательных веществ.

Детский возраст до 7 лет (отсутствие клинических данных).

Беременность и период лактации

Ограниченный опыт применения Реплагала у беременных женщин свидетельствует об отсутствии неблагоприятного влияния препарата на мать и новорожденного ребенка. Исследования на животных также подтверждают отсутствие прямого или косвенного повреждающего воздействия Реплагала на организм самки в период беременности или развитие эмбриона/плода.

Данных о поступлении агалсидазы альфа в грудное молоко нет, поэтому рекомендуется воздерживаться от грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Введение Реплагала необходимо проводить под контролем врача, который имеет опыт лечения пациентов с болезнью Фабри или другими наследственными нарушениями метаболизма.

Реплагал следует вводить внутривенно в течение 40 минут в дозе 0.2 мг/кг массы тела 1 раз в 2 недели.

Следует рассчитать необходимую дозу и количество флаконов Реплагала.

Развести необходимый объем Реплагала в 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида. Необходимо обеспечить стерильные условия при подготовке растворов, так как Реплагал не содержит консервантов или бактериостатических веществ. После разведения, раствор необходимо осторожно перемешать, не встряхивая.

Раствор для инфузии следует вводить через систему для внутривенного введения (инфузионная помпа) со встроенным фильтром в течение 40 минут. Так как препарат не содержит консервантов, рекомендуется начать его вливание не позднее 3 часов после разведения.

Пациенты в возрасте 65 лет и старше

Не проводились клинические исследования Реплагала у пациентов в возрасте старше 65 лет. Таким образом, безопасность и эффективность препарата для данной категории больных ещё не определена.

Пациенты с нарушенной функцией печени

Не проводились клинические исследования Реплагала с участием пациентов с печеночной недостаточностью.

Пациенты с нарушенной функцией почек

Не требуется корректировать дозу Реплагала у пациентов с почечной недостаточностью. При нарушении функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин) почечный ответ на ферментозаместительную терапию может быть ограниченным. Не рекомендуется корректировать дозу препарата для пациентов, находящихся на диализе или после трансплантации почки.

Дети

Не проводились клинические исследования Реплагала у пациентов в возрасте 0-6 лет, поэтому безопасность и эффективность препарата для данной категории больных ещё не определена. Результаты клинических исследований Реплагала у детей в возрасте 7-18 лет, которым препарат назначали в дозе 0,2 мг/кг в течение 6 мес, не выявили неожиданных нежелательных реакций и позволяют в настоящее время рекомендовать указанный в инструкции режим терапии для этой возрастной категории пациентов.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными эффектами при применении Реплагала были реакции, связанные с введением препарата. Большинство нежелательных явлений были легкими или умеренными по своей выраженности.

Система органов	**Нежелательная лекарственная реакция (предпочтительный термин)**
Нарушения обмена веществ Часто:	Периферический отек
Нарушения со стороны нервной системы Очень часто: Часто: Нечасто:	Головная боль Головокружение, извращение вкуса, нейропатическая боль, тремор, гиперсомния, гипестезия, парестезия Паросмия
Нарушения зрения Часто:	Повышенное слезотечение
Нарушения со стороны органа слуха и вестибулярные расстройства Часто:	Шум в ушах, усиление шума в ушах
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы Очень часто: Часто:	«Приливы» крови к коже лица Тахикардия, повышение артериального давления, сердцебиение
Нарушения со стороны органов дыхания Часто:	Кашель, охриплость голоса, боли в горле, одышка, назофарингит, фарингит, ринорея,

Система органов	Нежелательная лекарственная реакция (предпочтительный термин)
	повышение секреции в ротоглотке
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Очень часто: Часто:	 Тошнота Диарея, рвота, боль в животе/дискомфорт
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки Часто: Нечасто:	 Угри, эритема, сыпь, зуд, сетчатое ливедо Ангионевротический отек, крапивница
Нарушения со стороны костно-мышечной системы Часто: Нечасто:	 Чувство «дискомфорта» в мышцах и костях, миалгия, боль в спине, боль в конечностях, артралгия, припухлость суставов Ощущение «тяжести»
Общие реакции и реакции в месте введения препарата Очень часто: Часто:	 Озноб, лихорадка, боль и дискомфорт, слабость, усиление слабости Ощущение «жара», ощущение «холода», астения, боль в груди, чувство «тяжести» в груди, гриппоподобный синдром, сыпь в месте инъекции, недомогание, периферические отеки
Прочие Часто: Нечасто:	 Снижение роговичного рефлекса Уменьшение насыщения тканей кислородом

Очень часто >1/10; часто >1/100, но <1/10; нечасто >1/1000, но <1/100;

У пациентов с почечной недостаточностью последней стадии частота и спектр нежелательных лекарственных реакций были такими же, как у общей популяции больных.

Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные у детей и подростков, не различались с таковыми у взрослых пациентов. Однако, реакции, связанные с введением препарата, и усиление болевых ощущений развивались у детей более часто. Наиболее часто у детей наблюдались реакции легкого течения, связанные с инфузией, в виде озноба, лихорадки, «приливов», головной боли, тошноты и одышки.

Передозировка

Не сообщалось о случаях передозировки Реплагала.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Не следует вводить Реплагал одновременно с хлорохином, амиодароном или гентамицином, так как эти лекарственные средства ингибируют внутриклеточную активность альфа-галактозидазы.

Принимая во внимание ферментную природу альфа-галактозидазы, ее взаимодействие с препаратами, которые метаболизируются в организме через систему цитохрома Р450, маловероятно. В ходе клинических исследований большинство пациентов получали

препараты для лечения нейропатической боли (карбамазепин, фенитоин и габапентин), при этом не было отмечено признаков лекарственного взаимодействия с Реплагалом.

Особые указания

- Запрещается использовать концентрат во флаконах, если концентрат изменил цвет или в нем обнаружены посторонние включения.
- Запрещается вводить Реплагал совместно с другими лекарственными средствами через одну и ту же систему для внутривенного введения.
- Неиспользованный препарат или его остатки следует удалить в соответствии с местными требованиями.

Идиосинкразические реакции, связанные с введением препарата

Наиболее частые симптомы этих реакций - озноб, головная боль, тошнота, лихорадка, «приливы» крови к коже лица и утомляемость. Инфузионные реакции тяжелого течения отмечаются редко и проявляются в виде лихорадки, озноба, тахикардии, тошноты/рвоты, крапивницы, ангионевротического отека. Обычно такие реакции развиваются в первые 2-4 месяца после начала терапии Реплагалом. Со временем их частота и выраженность уменьшаются. При развитии слабых или умеренных острых инфузионных реакций необходимо немедленно приостановить введение препарата, оказать больному медицинскую помощь, и затем, по возможности, возобновить введение препарата. Легкие и кратковременные реакции не требуют лекарственной терапии и отмены лечения Реплагалом. Кроме того, для предотвращения развития этих реакций за 1-24 часа до введения Реплагала возможно назначение внутрь или внутривенно антигистаминных или глюкокортикостероидных препаратов в клинически оправданных случаях.

Аллергические реакции

При внутривенном введении Реплагала возможно развитие аллергических реакций, в том числе тяжелых. В подобных случаях необходимо немедленно прекратить введение Реплагала и начать симптоматическую терапию.

Выработка антител класса иммуноглобулина G (IgG)

На фоне терапии Реплагалом у больных могут вырабатываться антитела класса IgG к белку агалсидазе альфа. Примерно у 24% пациентов-мужчин спустя 3-12 месяцев после начала лечения Реплагалом был обнаружен низкий титр антител класса IgG. Через 12-54 месяца терапии Реплагалом у 17% больных, по-прежнему, обнаруживались антитела, в то время как у 7% пациентов отмечались признаки развития иммунологической толерантности, что подтверждалось исчезновением антител класса IgG с течением времени. У остальных 76% пациентов антитела не были обнаружены.

Пациенты с нарушением функции почек

Распространенное поражение почек может ограничить их ответ на ферментозаместительную терапию, возможно, в связи с необратимыми изменениями. В таких случаях, ухудшение почечной функции является ожидаемым естественным прогрессированием болезни.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл.
По 3,5 мл препарата во флаконе из бесцветного стекла типа 1 (Ph Eur, USP) вместимостью 5 мл, укупоренном бутилкаучуковой пробкой, покрытой фтористой смолой, и уплотненной сверху алюминиевым колпачком с отрывающейся пластмассовой крышечкой.
По 1, 4 или 10 флаконов вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Бакстер Фармасьютикалз Солюшнс ЛЛС, США

Блумингтон, ИН 47420, США

Чесапик Байолоджикал Лабораториес, Инк., США

Камден Индастриал Парк, 1111 Соув Пака Стрит,

Балтимор, MD 21230-2591, США

Представительство компании в России:

«Шайер Фармасьютикал Контрактс Лимитед» (Великобритания)
121099, Москва, Смоленская пл., д. 2, Смоленский Пассаж, Регус
Тел. +7 495 642 80 03, Факс +7 495 641 16 15

Представитель компании Д.В. Дмитриев

И.о. директора ИДКЭЛС А.Н. Васильев